

Document made available under the Patent Cooperation Treaty (PCT)

International application number: PCT/JP05/004342

International filing date: 11 March 2005 (11.03.2005)

Document type: Certified copy of priority document

Document details: Country/Office: US
Number: 60/553123
Filing date: 16 March 2004 (16.03.2004)

Date of receipt at the International Bureau: 07 April 2005 (07.04.2005)

Remark: Priority document submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b)



World Intellectual Property Organization (WIPO) - Geneva, Switzerland
Organisation Mondiale de la Propriété Intellectuelle (OMPI) - Genève, Suisse

15.03.2005

PA 1249046

THE UNITED STATES OF AMERICA

TO ALL TO WHOM THESE PRESENTS SHALL COME:

UNITED STATES DEPARTMENT OF COMMERCE

United States Patent and Trademark Office

November 17, 2004

THIS IS TO CERTIFY THAT ANNEXED HERETO IS A TRUE COPY FROM THE RECORDS OF THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE OF THOSE PAPERS OF THE BELOW IDENTIFIED PATENT APPLICATION THAT MET THE REQUIREMENTS TO BE GRANTED A FILING DATE UNDER 35 USC 111.

APPLICATION NUMBER: 60/553,123

FILING DATE: March 16, 2004

By Authority of the
COMMISSIONER OF PATENTS AND TRADEMARKS



M. SIAS
Certifying Officer

明 細 書

ソリフェナシン含有組成物

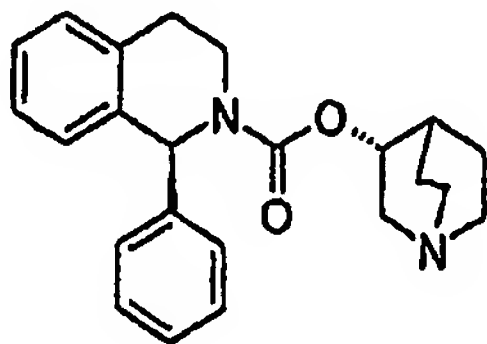
技術分野

本発明は、医薬、殊にムスカリン M3 受容体アンタゴニスト、より具体的には例えば、過活動膀胱に伴う頻尿、尿失禁等の泌尿器系疾患治療剤等として有用な、ソリフェナシン若しくはその塩の新規製造法、及びその製造法により得られる特異的なソリフェナシン誘導体を含有するソリフェナシン若しくはその塩を含有する組成物に関する。

背景技術

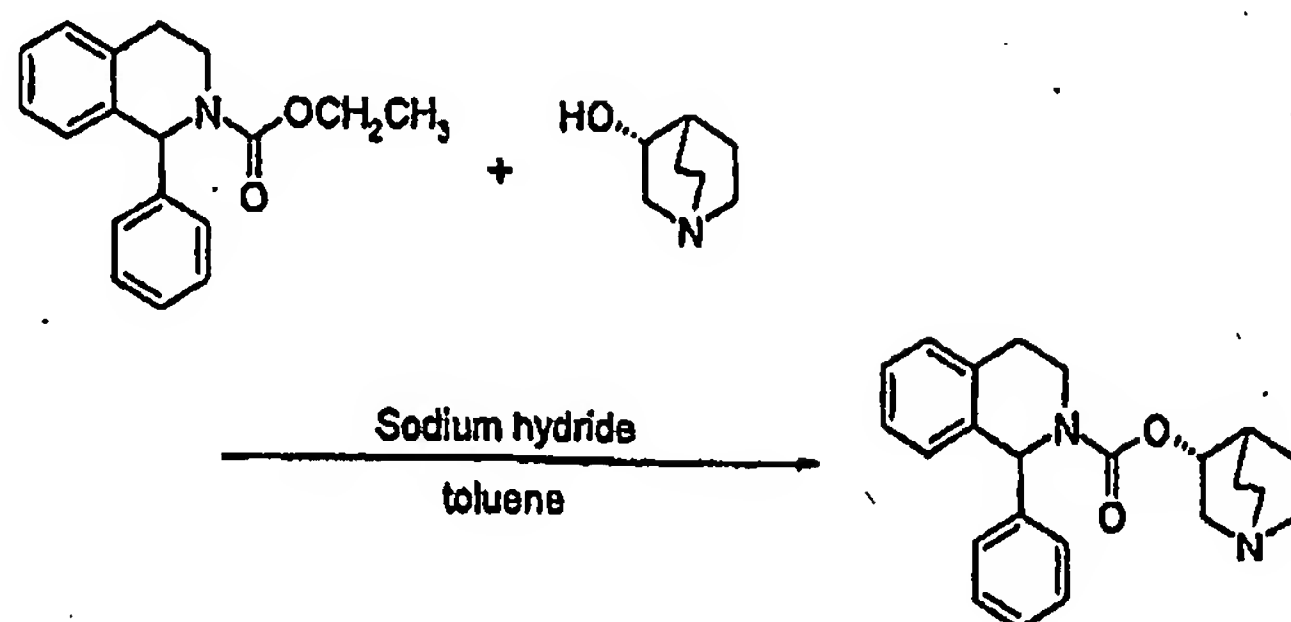
ソリフェナシン又はその塩は、ムスカリン M3 受容体アンタゴニストとして知られる化合物であり（特許文献 1、非特許文献 1、非特許文献 2、非特許文献 3）、過活動膀胱に伴う頻尿及び尿失禁の治療剤として臨床試験が進められている。また、間質性膀胱炎（特許文献 2）、毛様体筋の緊張緩和（特許文献 3）、過敏性腸症候群（非特許文献 4）等への有効性も報告されている。

また、ソリフェナシンの化学名は、(1*S*, 3'*R*)-キヌクリジン-3'-イル 1-フェニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-2-カルボキシレートであり、以下の化学構造を有する。

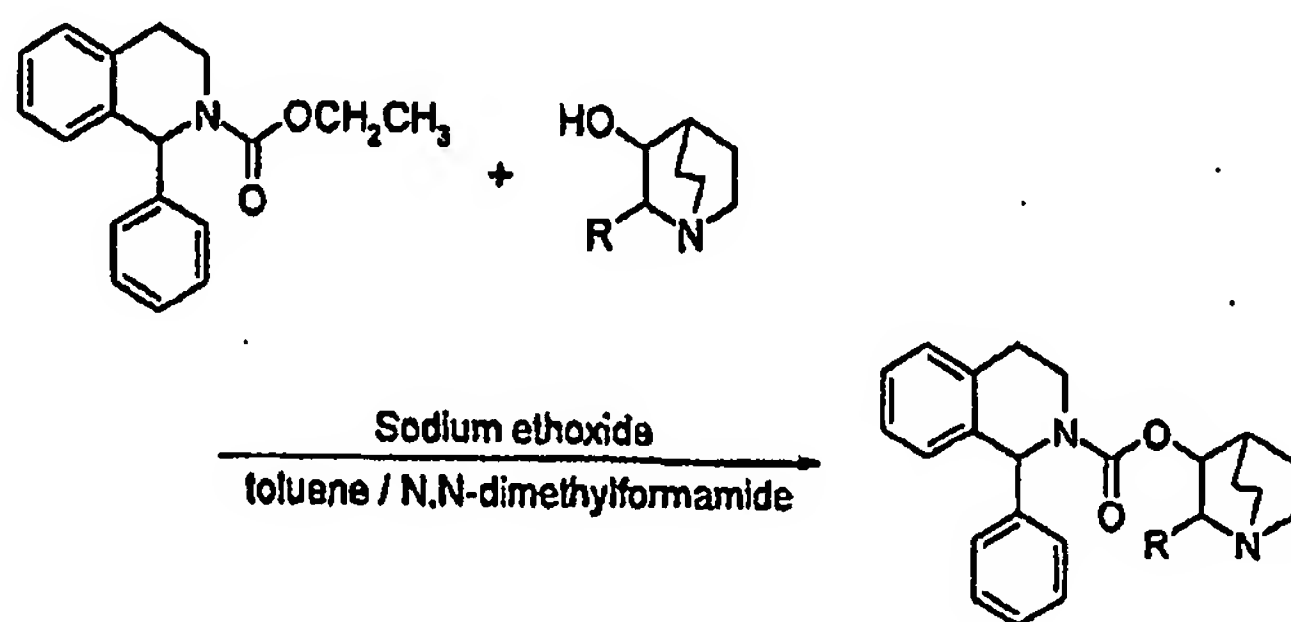


ソリフェナシン又はその塩の具体的な製造法は、下記式で示される製造法が

上記特許文献1に具体的に開示されているが、それ以外に詳細な製造法が開示された文献はない。



また、構造の類似する化合物の製造法として、以下の式で示される製造法が知られているが、この製造法をソリフェナシンの製造に適用した例はない（特許文献4）。



〔式中、Rはメチル若しくはエチルを示す。〕

また、コハク酸ソリフェナシンの粒径制御を行うことにより、製剤化及び原薬設備におけるハンドリングに大きな影響を及ぼす流動性を改善することに関する晶析条件の検討についての報告があるが、この報告は流動性を改善するために晶析条件を検討したものであり、コハク酸ソリフェナシンを含有する医薬組成物の組成に関する示唆、言及は一切されていない（非特許文献5）。

また、医薬品の原料となる有効成分の医薬品原体は、純度が高いことが要求

される。例えば、2000年2月17日判決の東京高裁平成9年（行ケ）第302号事件において、「診断薬、治療薬は、たとえ微量であっても許容限度を超える量の不純物を含むと、診断や治療に好ましくない影響を及ぼす可能性を否定することができないのは、本願発明の属する技術分野における技術常識に属することは自明のことである。」と判示され、即ち、医薬品においては、できるだけ不純物を含まない、高純度の医薬品原体を得ることが重要であることは、当該分野における技術常識となっている。

【特許文献1】欧州特許第801067号明細書

【特許文献2】国際公開第WO 2003/6019号パンフレット

【特許文献3】日本特許出願公開特開 2002-104968号公開公報

【特許文献4】日本特許出願公開特開 2003-267977号公開公報

【非特許文献1】カレント・オピニオン・イン・セントラル・アンド・ペリフェラル・ナーバス・システム・インベスティゲーショナル・ドラッグズ (Current Opinion in Central & Peripheral Nervous System Investigational Drugs)、2000年、第2巻、第3号、p. 321-325

【非特許文献2】ドラッグズ・オブ・ザ・フューチャー (Drugs of the Future)、1999年、第24巻、第8号、p. 871-874

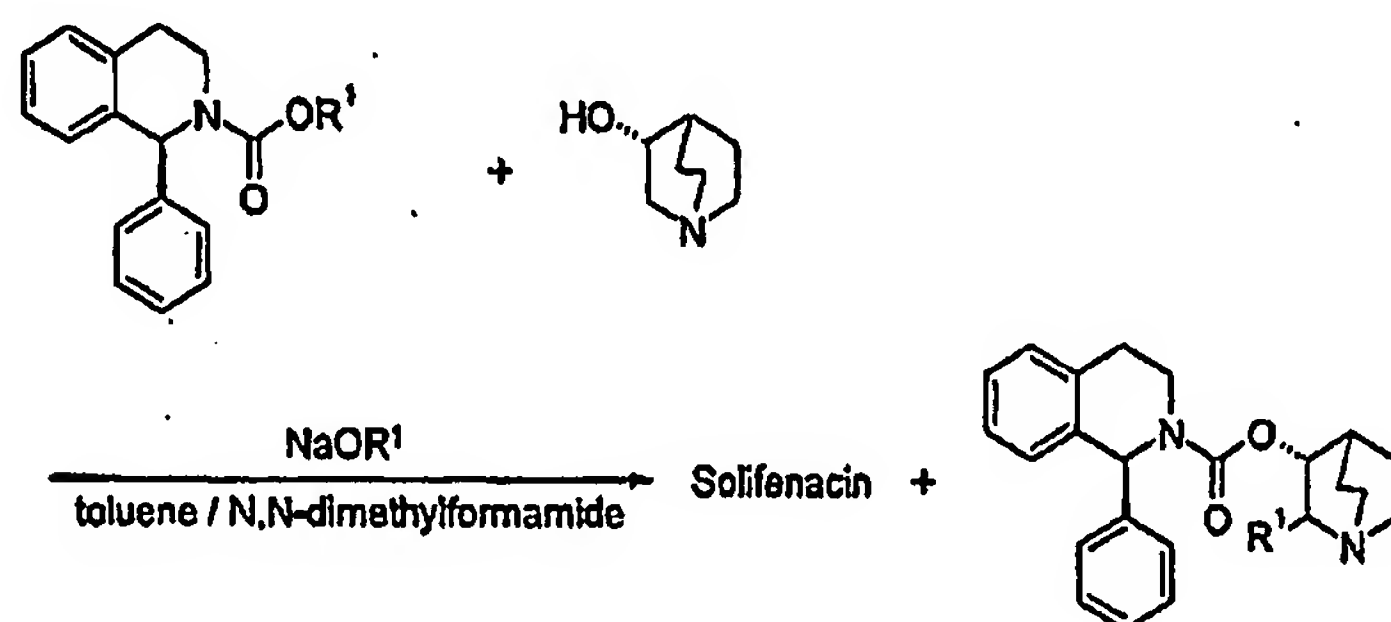
【非特許文献3】ノーニン・シュミーデベルグズ・アーカイブズ・オブ・ファーマコロジー (Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology)、2002年、第366巻、第2号、p. 97-103

【非特許文献4】ジャパニーズ・ジャーナル・オブ・ファーマコロジー (Japanese Journal of Pharmacology)、2001年、第86巻、第3号、p. 281-288

【非特許文献5】日本プロセス化学会創設記念シンポジウム講演要旨集 (2002年7月4日～5日開催)、p. 85-86

発明の開示

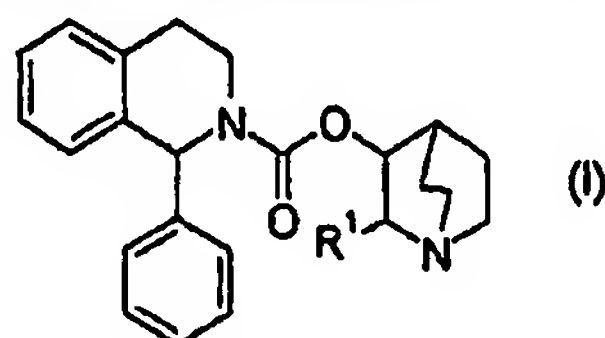
本発明者等は、ソリフェナシンの製造法について鋭意検討した結果、以下の式で示される新規製造法を含む製造法でソリフェナシン若しくはその塩が製造できること、および、この製造法でソリフェナシン若しくはその塩を製造した場合に、意外にも、ソリフェナシンの2'位に置換されていてもよい低級アルキルが付加した、本製造法に特異的な化合物がソリフェナシンに対して1%未満で必ず生成し、該化合物を含有するソリフェナシン含有組成物が得られることを見出した。



[式中、R¹は置換されていてもよい低級アルキルを示す。]

また、この製造法は、上記特許文献1に記載された製造法と比較し、発火の危険性があり、含有されるミネラルオイルの混入等の問題を有する水素化ナトリウムに代えて、それらの問題のないアルカリ金属低級アルコキシドを用いる点に特徴があり、工業的に適した製造法である。

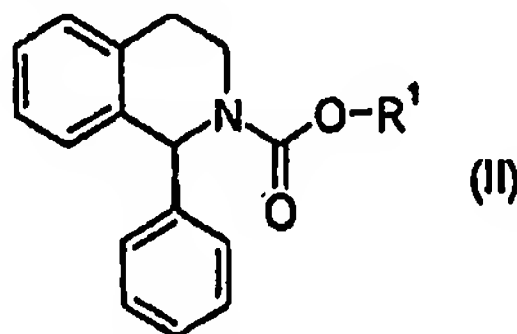
即ち、本発明によれば、光学異性体を含めた式(I)



[式中、R¹は置換されていてもよい低級アルキルを示す。以下同様。]

で示される化合物若しくはその塩を、ソリフェナシン若しくはその塩に対して合計 1%未満、好ましくは合計 0.7%以下、より好ましくは合計 0.1%以下で含有することを特徴とする、ソリフェナシン若しくはその塩を含有する組成物、とりわけ医薬組成物が提供される。なお、本明細書において、化合物 (I) で示される化合物若しくはその塩の含有率は、いずれも各種光学異性体の合計の含有率を表している。また、 R^1 として好ましくはエチルである。

また、本発明によれば、式 (II)



[式中、 R^1 は低級アルキルを示す。]

で示される化合物と (R)-キヌクリジン-3-オールとを、アルカリ金属低級アルコキシド存在下に反応させることを含む製造法により製造された上記ソリフェナシン若しくはその塩を含有する組成物が提供される。

また、本発明によれば、上記式 (II) で示される化合物と (R)-キヌクリジン-3-オールとを、アルカリ金属低級アルコキシド存在下に反応させることを含む、上記ソリフェナシン含有組成物の製造法が提供される。

本明細書において、「低級アルキル」とは、 C_{1-6} の鎖状のアルキルを意味し、具体的には、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル若しくはヘキシルであり、好ましくはメチル、エチル、プロピルであり、特に好ましくはエチルである。

R^1 における「置換されていてもよい低級アルキル」において許容される置換基としては、通常低級アルキルに置換が許容されるものであればいずれの基でもよいが、具体的には例えばフェニルを挙げることができる。

「アルカリ金属低級アルコキシド」とは、上記低級アルキルに対応するアルコールとアルカリ金属との塩を示し、アルカリ金属としてはリチウム、ナトリウム、カリウム等が挙げられ、好ましくはナトリウム若しくはカリウムであり、さらに好ましくはナトリウムである。「アルカリ金属アルコキシド」としては、具体的には例えば、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、ナトリウムプロポキシド、ナトリウムブトキシド、ナトリウムベンジルオキシド、カリウムメトキシド、カリウムエトキシド等を挙げることができる。

「ソリフェナシン若しくはその塩」における「その塩」とは、ソリフェナシンと製薬学的に許容される酸との塩であればいずれでもよく、具体的には、ソリフェナシンと、塩酸、硫酸等の無機酸；コハク酸、酢酸、シュウ酸、マロン酸等の有機酸；の酸付加塩を挙げるすることができる。

また、本明細書において示される含有率は、いずれもソリフェナシン若しくはその塩を 100%とした場合の、HPLC 分析によるその面積の割合を示しており、HPLC 分析の条件は以下に示す条件、若しくはそれに準じた条件で測定された含有率である。

また、本発明の組成物は、ソリフェナシン又は上記式 (I) で示される化合物を構成する原子の一部又は全部を放射性同位元素で置き換えた化合物、いわゆるラベル体を含む組成物をも包含する。

本発明の組成物は、上記式 (I I) で示される化合物と (*R*)-キヌクリジン-3-オールとを、アルカリ金属低級アルコキシド存在下に反応させる製造法、若しくはその変法により製造することができる。反応は、ベンゼン、トルエン、キシレン、メシチレン等の芳香族炭化水素類；ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル類；ジクロロメタン、1,2-ジクロロエタン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素類；*N,N*-ジメチルホルムアミド；*N,N*-ジメチルアセトアミド；ジメチルスルホキシド等の反応に不活性な溶媒中又はそ

これらの混合物中、上記式 (I I) で示される化合物と (R)-キヌクリジン-3-オールとを、等モル乃至一方を過剰量用い、冷却下乃至室温下、室温下乃至加熱下、若しくは室温下乃至還流下に行うことができ、還流下、溶媒を留去しながら行うことが好ましい。アルカリ金属低級アルコキシドについては、触媒量乃至過剰量用いることができ、0.1-1.2 等量、好ましくは 0.15-0.4 等量のアルカリ金属低級アルコキシドを用いることが望ましい。

発明を実施するための最良の形態

以下、実施例により本発明を具体的に説明するが、本発明はこれらの実施例により何ら制限されるものではない。

なお、下記実施例で得られた組成物の組成は、以下のように測定した。

(組成物における化合物の定量法)

下記実施例で得られた組成物 0.05 g を、リン酸水素二カリウム 8.7 g を水に溶かして 1000 mL とした液にリン酸を加えて pH を 6.0 に調整した液 700 mL にアセトニトリル 300 mL を加えた液 (液 P) に溶解させ、全量を 100 mL として試料溶液とした。この試料溶液 1 mL に、さらに液 P を加え、全量を 100 mL として標準溶液とした。試料溶液及び標準溶液 10 μ L を、次の条件で液体クロマトグラフ法により試験を行い、それぞれの溶液の各々のピーク面積を自動積分法により測定し、次の式により不純物量を算出した。

$$\text{各々の不純物の含有率 (\%)} = \text{ADTi} / \text{ADS}$$

[式中、ADTi は試料溶液の各々の不純物のピーク面積、ADS は標準溶液のソリフェナシンのピーク面積を示す。]

<試験条件>

検出器：紫外吸光光度計 (測定波長：210 nm)

カラム：Develosil ODS-UG-5 (150 mm \times 4.6 mm ID, Nomura Chemical 社製)

又は同等のもの

カラム温度：40 °C

移動相：リン酸水素二カリウム 8.7 g を水に溶かして 1000 mL とした液にリン酸を加えて pH を 6.0 に調整した液 650 mL にアセトニトリル 200 mL、2-プロパノール 100 mL、メタノール 50 mL を加えた液

流量：ソリフェナシンの保持時間が約 12 分になるように調整（約 1 mL/分）

なお、移動相としてリン酸緩衝液を採用しているため、付加塩が除去された塩基性物質として検出される。

実施例 1

ソリフェナシンの製造

(S)-1-フェニル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン 120 kg 及びトルエン 600 L の混合物に、水 360 L 及び炭酸カリウム 83.2 kg の混合物を加え、10 °C に冷却後、クロロギ酸エチル 65.3 kg を滴下して加え、25 °C で 2 時間攪拌した。水層を分離し、有機層を水 360 L で洗浄した。溶媒を減圧下 290 L 留去後、さらにトルエン 1320 L、*N,N*-ジメチルホルムアミド 81 L を加え、(R)-キヌクリジン-3-オール 87.5 kg 及びナトリウムエトキシド 7.8 kg を室温にて加え、溶媒を留去しながら 8 時間加熱した。この反応溶液にトルエン 480 L、水 400 L を加え、室温に冷却後、水層を分離し、有機層を水 400 L で洗浄した。さらにこの有機層を、濃塩酸 77.4 kg、水 440 L で抽出し、得られた水層に、炭酸カリウム 126.8 kg 及び水 320 L の混合物を加え、酢酸エチル 810 L で抽出した。この有機層を水 160 L で洗浄後、エタノール 160 L、酢酸エチル 240 L を加えた。この溶液の溶媒を、常圧蒸留により 820 L 留去し、(1*S*,3'*R*)-キヌクリジン-3'-イル 1-フェニル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-2-カルボキシレート（以下、「ソリフェナシン」という。）を含有する酢酸エチル溶液 527.8 kg を得た。

参考例 1

コハク酸ソリフェナシン種晶の製造

(S)-1-フェニル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン 30.0 kg 及びトルエン 300 L の混合物に、水 60 L、続いて炭酸カリウム 23.8 kg を加え、10 °C に冷却後、クロロギ酸エチル 18.7 kg を滴下して加え、1 時間攪拌した。水層を分離し、有機層を水 150 L で洗浄した。さらに有機層を水 150 L で洗浄し、溶媒を減圧下留去した。

得られた残さに、トルエン 360 L、*N,N*-ジメチルホルムアミド 40 L を加え、(R)-キヌクリジン-3-オール 21.6 kg 及びナトリウムエトキシド 2.89 kg を室温にて加え、溶媒を留去しながら 8 時間加熱した。この反応溶液に水 200 L を加え、室温に冷却後、水層を分離し、有機層を水 200 L で洗浄した。さらに、この有機層を濃塩酸 47.6 kg、水 360 L で抽出し、得られた水層に、炭酸カリウム 72.5 kg 及び水 400 L の混合物を加え、酢酸エチル 400 L で抽出した。この有機層を水 100 L で洗浄後、溶媒を留去し、得られた残さに酢酸エチル 450 L、エタノール 90 L、コハク酸 14.6 kg を加え、加熱溶解させた。この溶液を 0 °C に冷却し、析出した結晶を濾取し、酢酸エチル 80 L で洗浄後、減圧下乾燥し、コハク酸ソリフェナシン 46.40 kg を得た。

実施例 2

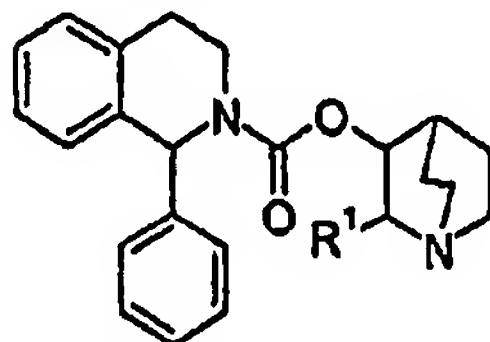
コハク酸ソリフェナシン含有組成物の製造

実施例 1 で得られたソリフェナシンを含有する酢酸エチル溶液 261.0 kg に、エタノール 140 L、酢酸エチル 120 L、コハク酸 31.1 kg を加えて加熱溶解させた。エタノール 12 L、酢酸エチル 28 L を加えて 50 °C まで冷却し、実施例 1 と同様に製造したコハク酸ソリフェナシン 9.11 g を加えた。この混合物を 0 °C に冷却し、析出した結晶を濾取し、得られた結晶を酢酸エチル 190 L で洗浄後、減圧下乾燥し、コハク酸ソリフェナシン含有組成物 87.82 kg を得た。

上記実施例で得られたソリフェナシン若しくはその塩を含有する組成物にお

ける、ソリフェナシンのキヌクリジン 2'位に置換されていてもよい低級アルキルが付加した化合物の含有量を、ソリフェナシン若しくはその塩を 100%とした場合の含有率（但し、光学異性体の合計量として）として表 1 に示す。

（表 1）



	R¹	含有率
実施例1	エチル	0.67%
実施例2	エチル	0.08%

産業上の利用可能性

以上の結果から、ソリフェナシン若しくはその塩を含有する組成物を製造する新規な製造法が確立され、その製造法は、上記特許文献 1 に記載された製造法と比較し、発火の危険性があり、含有されるミネラルオイルの混入等の問題を有する水素化ナトリウムに代えて、それらの問題のないアルカリ金属低級アルコキシドを用いる、工業的に適した新規な製造法であった。その上、本発明の製造法により製造されるソリフェナシン若しくはその塩を含有する組成物は、医薬品であるソリフェナシン若しくはその製薬学的に許容される塩の原体を高純度で含有する一方、本製造法に特異的な、予想外の化合物はきわめて低含有量の 1%未満でしか含有されていない、即ち、医薬品原体として極めて好ましい性質を有することが明らかとなった。

図面の簡単な説明

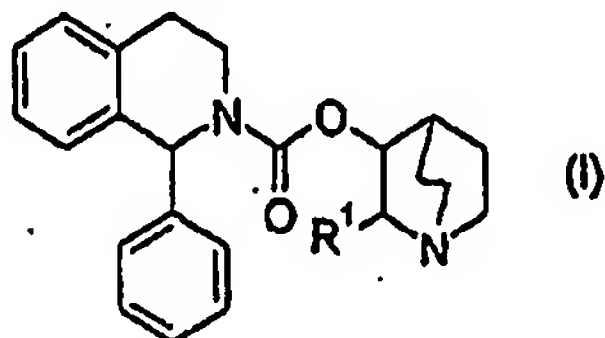
図 1： 実施例 1 により得られるソリフェナシン含有酢酸エチル溶液の組成を、

HPLCにて測定したチャートである。保持時間約 11.9 分のピークがソリフェナシンを、保持時間約 15.5 分、15.9 分及び 17.6 分のピークが、ソリフェナシンのキヌクリジン 2 位に置換されていてもよい低級アルキルが付加した化合物の各光学異性体を示す。なお、保持時間約 25.8 分のピークは実施例 1 により得られるソリフェナシン含有酢酸エチル溶液に含まれるトルエンである。

図 2 : 実施例 2 により得られるコハク酸ソリフェナシン含有組成物の組成を、HPLCにて測定したチャートである。保持時間約 11.8 分のピークがソリフェナシンを、保持時間約 15.2 分及び 17.2 分のピークが、ソリフェナシンのキヌクリジン 2 位に置換されていてもよい低級アルキルが付加した化合物の各光学異性体を示す。

請求の範囲

1. 光学異性体を含めた式 (I)



[式中、R¹は置換されていてもよい低級アルキルを示す。以下同様。]

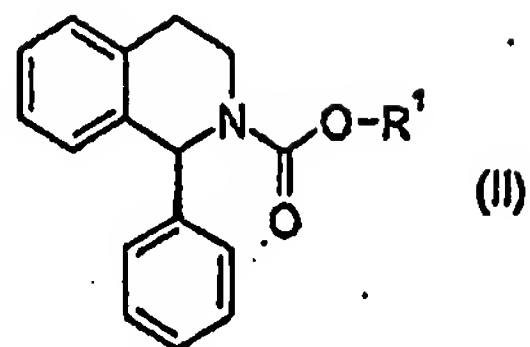
で示される化合物若しくはその塩を、ソリフェナシン若しくはその塩に対して合計 1%未満で含有することを特徴とする、ソリフェナシン若しくはその塩を含有する組成物。

2. 光学異性体を含めた請求の範囲 1 記載の式 (I) で示される化合物若しくはその塩を、ソリフェナシン若しくはその塩に対して合計 0.7%以下で含有することを特徴とする、請求の範囲 1 記載の組成物。

3. 光学異性体を含めた請求の範囲 1 記載の式 (I) で示される化合物若しくはその塩を、ソリフェナシン若しくはその塩に対して合計 0.1%以下で含有することを特徴とする、請求の範囲 1 記載の組成物。

4. R¹がエチルである、請求の範囲 1、2 及び 3 いずれか 1 項に記載の組成物。

5. 式 (I I)



[式中、R¹は低級アルキルを示す。]

で示される化合物と (R)-キヌクリジン-3-オールとを、アルカリ金属低級アルコキシド存在下に反応させることを含む製造法により製造された請求の範囲 1、2、3 及び 4 のいずれか 1 項に記載の組成物。

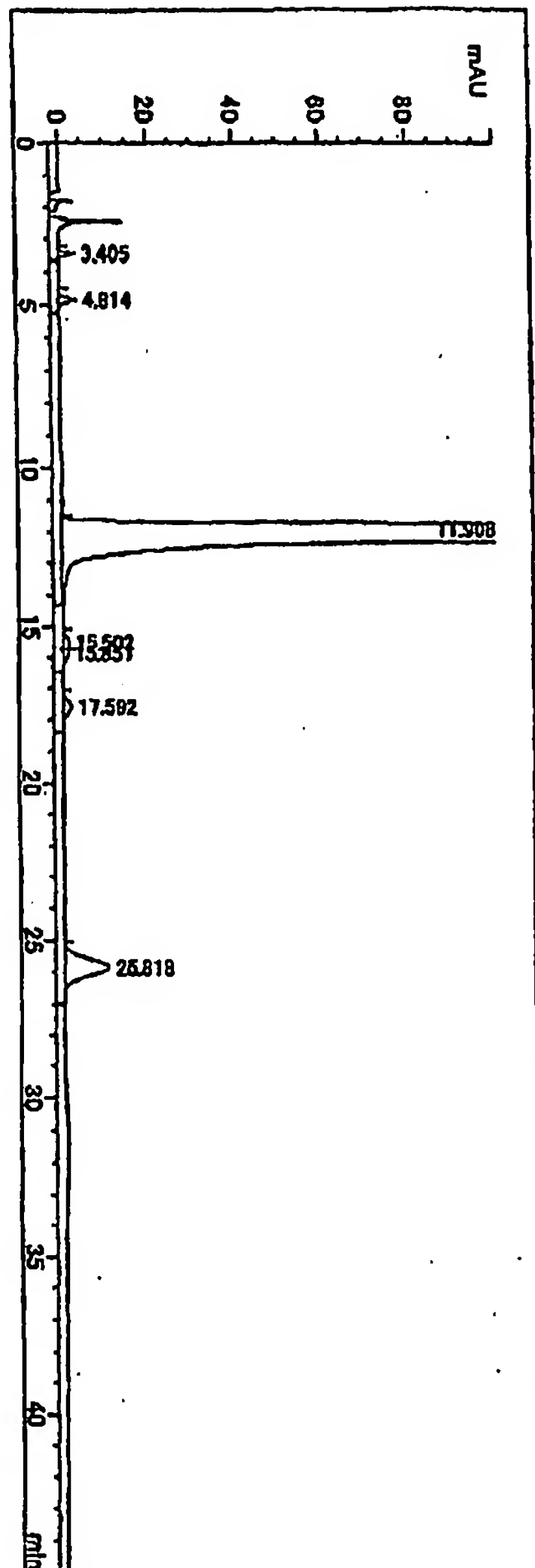
6. 請求の範囲 5 記載の式 (I I) で示される化合物と (R)-キヌクリジン-3-オールとを、アルカリ金属低級アルコキシド存在下に反応させることを含む、請求の範囲 1、2、3 及び 4 のいずれか 1 項に記載の組成物の製造法。

7. 医薬組成物である請求の範囲 1、2、3、4 及び 5 のいずれか 1 項に記載の組成物。

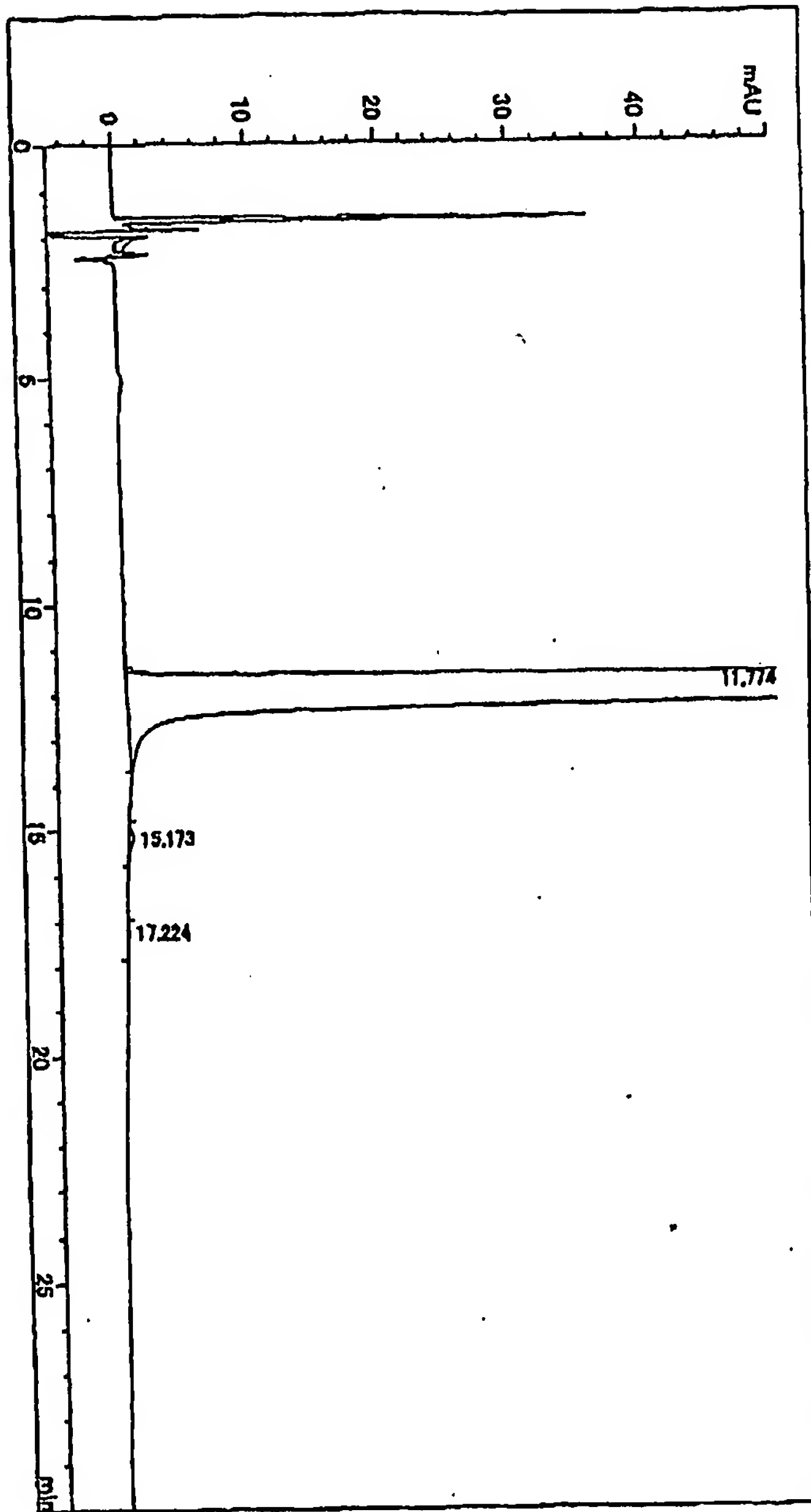
要 約 書

ソリフェナシン若しくはその塩を含有する組成物の新規製造法、及びその製造法により得られる、ソリフェナシンのキヌクリジン 2 位に置換されていてもよい低級アルキルが付加した化合物を含有する、ソリフェナシン若しくはその塩を含有する組成物を提供する。

1



2



PROVISIONAL APPLICATION FOR PATENT COVER SHEET

This is a request for filing a PROVISIONAL APPLICATION FOR PATENT under 37 CFR 1.53(c).

INVENTOR(S)			
Given Name (first and middle [if any])	Family Name or Surname	Residence (City and either State or Foreign Country)	
Masatoshi INAKOSHI		Takahagi-shi	Japan
Yusuke ISHII		Takahagi-shi	Japan

☐ Additional inventors are being named on the _____ separately numbered sheet(s) attached hereto

TITLE OF THE INVENTION (500 characters max)
COMPOSITION COMPRISING SORIFENACIN

CORRESPONDENCE ADDRESS
Direct all correspondence to the address for SUGHRUE MION, PLLC filed under the Customer Number listed below:
WASHINGTON OFFICE
23373
CUSTOMER NUMBER

ENCLOSED APPLICATION PARTS (check all that apply)

☒ Specification (Japanese language) Number of Pages fourteen (14) ☐ CD(s), Number _____

☒ Drawing(s) Number of Sheets two (2) ☐ Other (specify) _____

☐ Application Data Sheet. See 37 CFR 1.76

METHOD OF PAYMENT OF FILING FEES FOR THIS PROVISIONAL APPLICATION FOR PATENT

☐ Applicant claims small entity status. See 37 CFR 1.27.

☒ A check or money order is enclosed to cover the Provisional filing fees. The USPTO is directed and authorized to charge all required fees, except for the Issue Fee and the Publication Fee, to Deposit Account No. 19-4880. Please also credit any overpayments to said Deposit Account.

☐ The USPTO is hereby authorized to charge the Provisional filing fees to our Deposit Account No. 19-4880. The USPTO is directed and authorized to charge all required fees, except for the Issue Fee and the Publication Fee, to Deposit Account No. 19-4880. Please also credit any overpayments to said Deposit Account.

FILING FEE AMOUNT (\$)
\$160.00

The invention was made by an agency of the United States Government or under a contract with an agency of the United States Government.

☒ No.

☐ Yes, the name of the U.S. Government agency and the Government contract number are: _____

Respectfully submitted,

SIGNATURE

DATE March 16, 2004

TYPED or PRINTED NAME

Susan J. Mack

REGISTRATION NO. 30,951

TELEPHONE NO. (202) 293-7060

DOCKET NO. P80494

USE ONLY FOR FILING A PROVISIONAL APPLICATION FOR PATENT